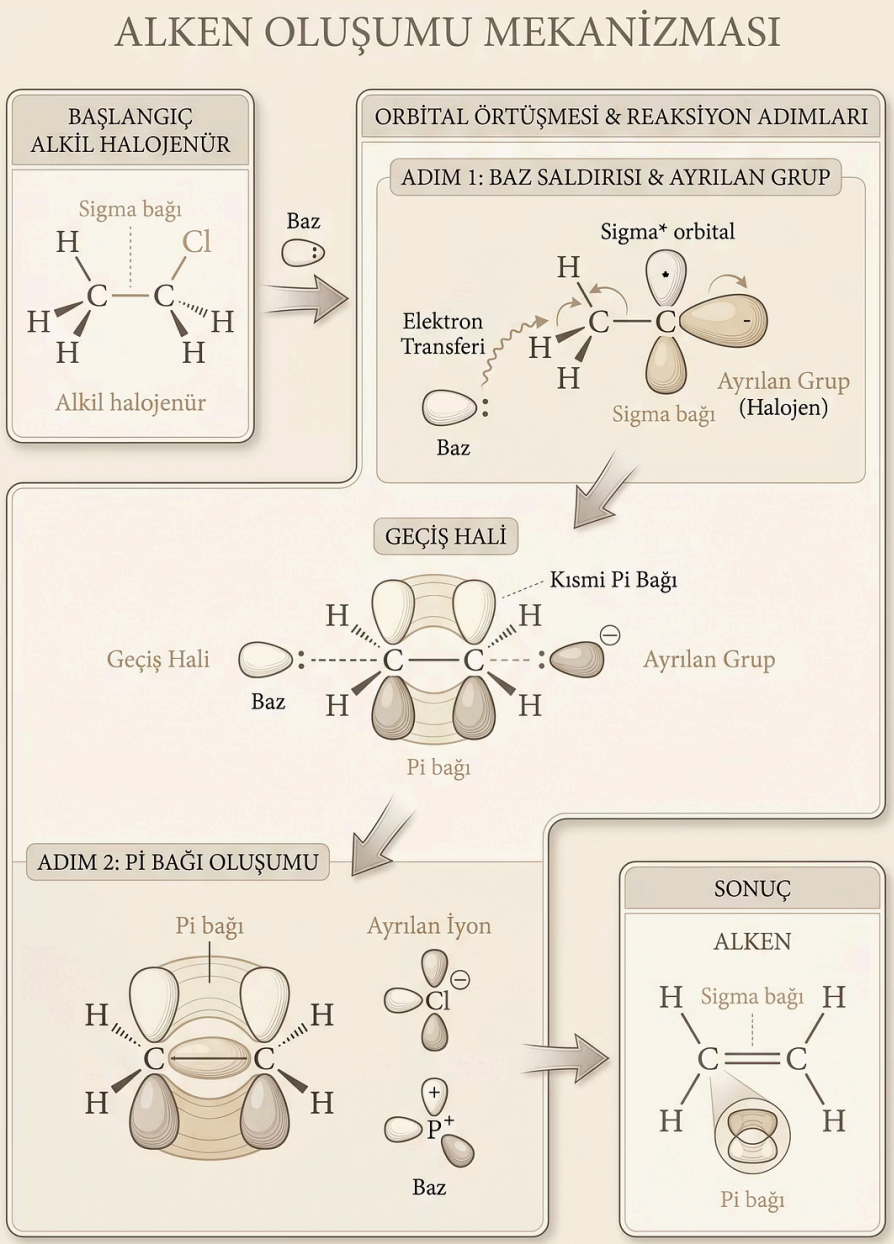


Alkil Haljenürlerde Eliminasyon Tepkimeleri

Mekanistik Derinlik, Moleküler Dinamikler ve Biyolojik Yansımalar

DERS SUNUMU

TERADİGMA

Eliminasyon Tepkimelerine Giriş

Organik kimyada **eliminasyon**, doymuş karbon iskeletlerinin doymamış, elektronca zengin yapılara dönüştürülmesi sürecidir.

σ → π Geçişi

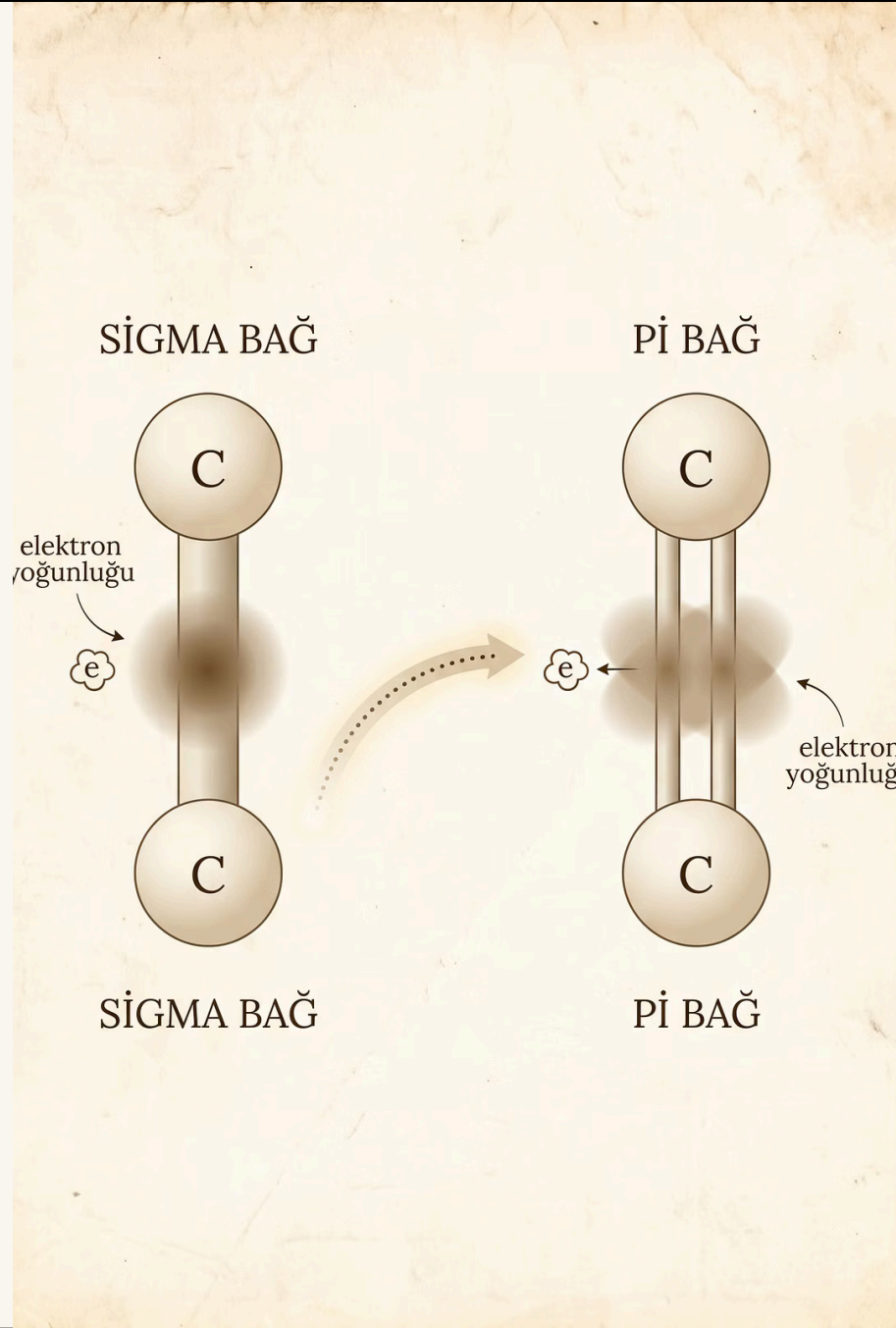
Sigma (σ) bağlarının kararlı dünyasından, pi (π) bağlarının daha enerjik ve etkileşime açık dünyasına geçiş sağlanır.

Geometrik Yeniden Düzenlenme

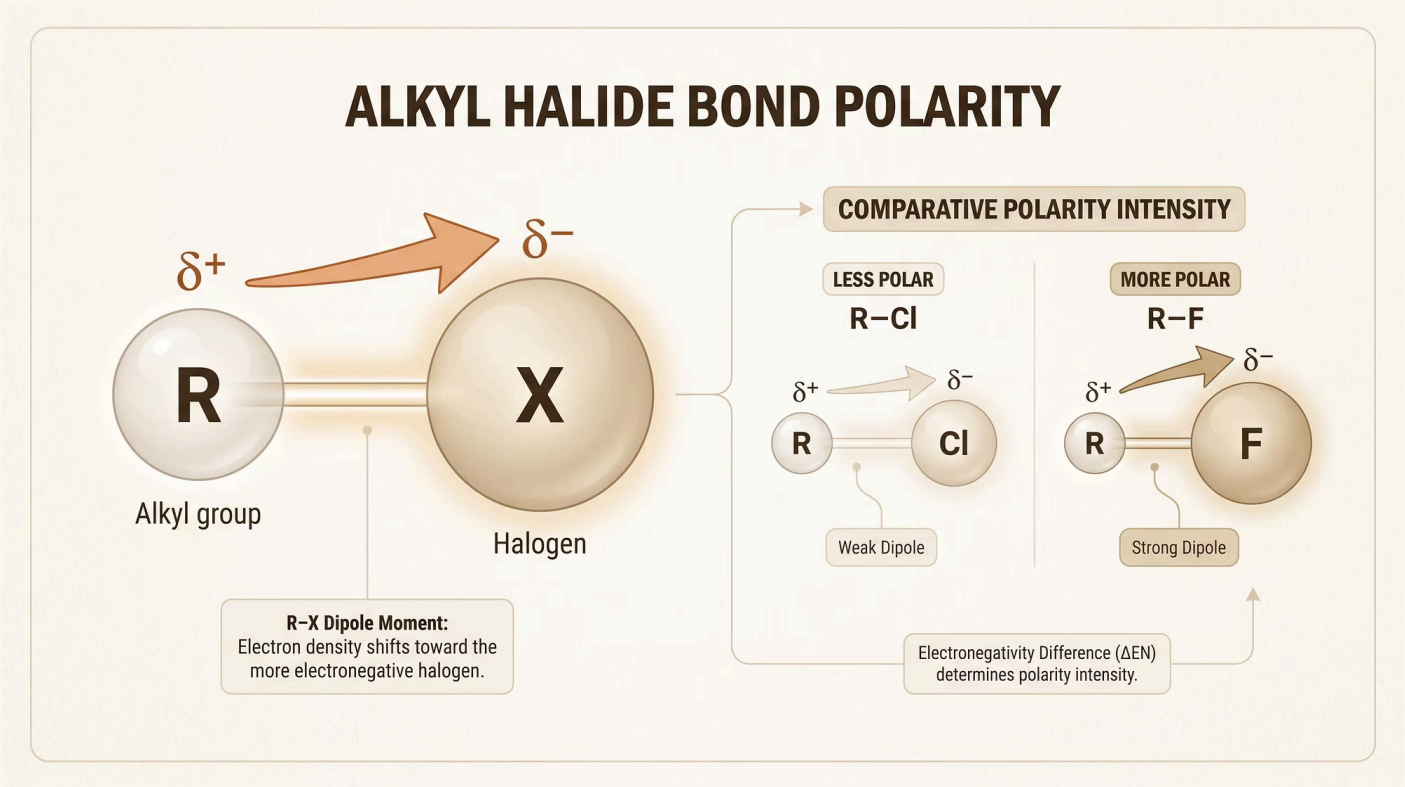
Hibritleşme orbitallerinin yeniden düzenlenmesini, bağ açılarının geometrik bir zorunlulukla değişimini ve moleküler kararlılığın termodinamik yasalar çerçevesinde yeniden tesisini kapsar.

Temel Substrat

Alkil haljenürler bu sürecin en temel substratlarıdır.



Alkil Haljenürlerin Yapısı ve Reaktivite Zemini



Alkil haljenürler (R–X), bir alkil grubuna kovalent bağla bağlanmış halojen atomu (F, Cl, Br, I) içerir.

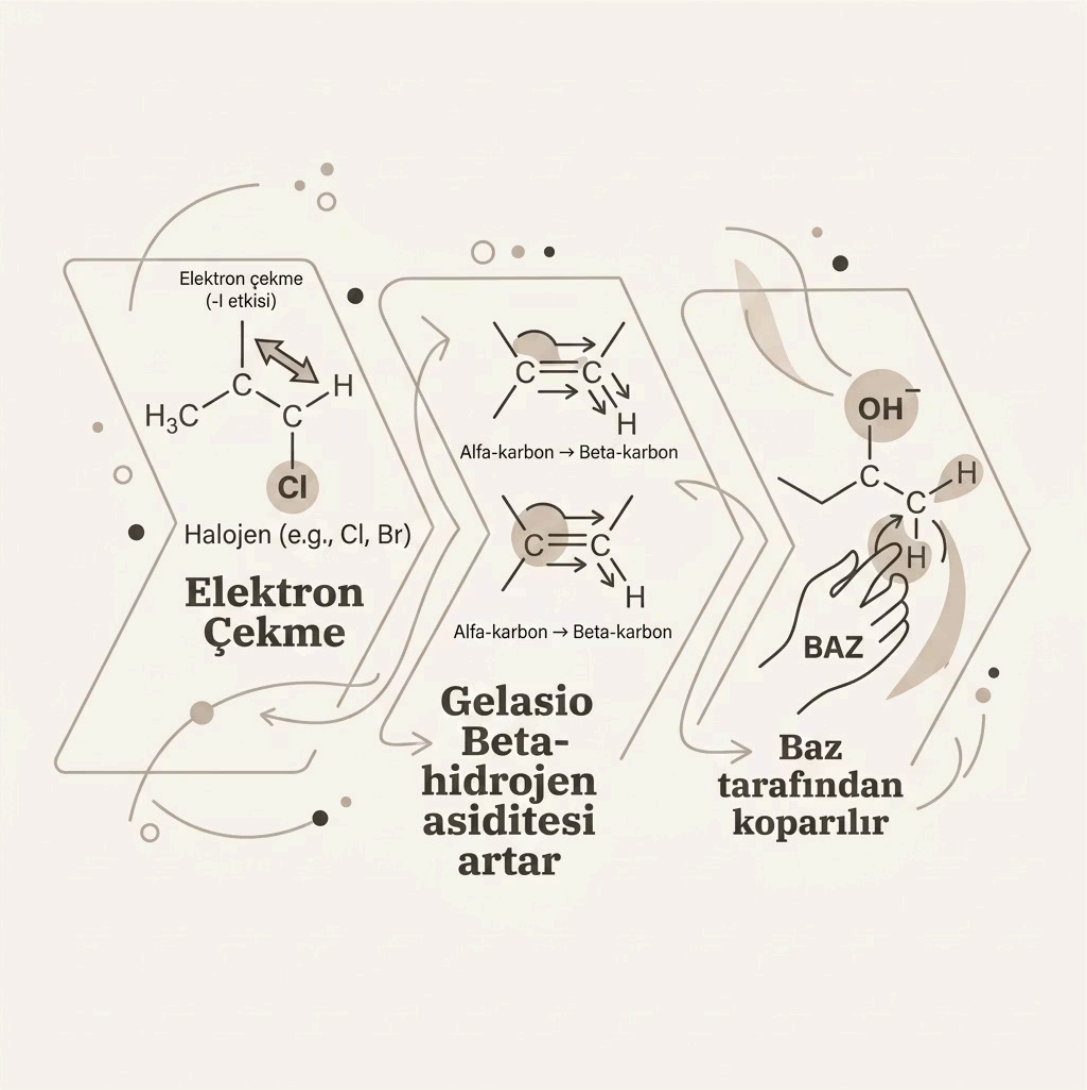
Dipol Oluşumu

Halojenin yüksek elektronegatifliği, karbon üzerinde kısmi pozitif (δ+), kendisi üzerinde kısmi negatif (δ−) yük yoğunluğu oluşturulmasına neden olur.

Beta-Hidrojen Asidite

Eliminasyonun gerçekleşebilmesi için yalnızca alfa-karbonunun pozitifliği değil; **beta-hidrojenlerinin asidite düzeyi** de belirleyicidir.

Halojenin İndüktif Etkisi ve Beta-Hidrojen Asidite



Halojen atomunun indüktif etkisi (–I), sigma bağları üzerinden komşu karbonlara iletilir.

- Beta-karbonuna bağlı hidrojenların elektron yoğunluğu azaltılır
- Elektron yoğunluğu azalan beta-hidrojenler, bir baz tarafından koparılmaya uygun hale getirilir
- Bu hazırlık, eliminasyon mekanizmasının tetiklenebilmesi için zorunlu bir ön koşuldur

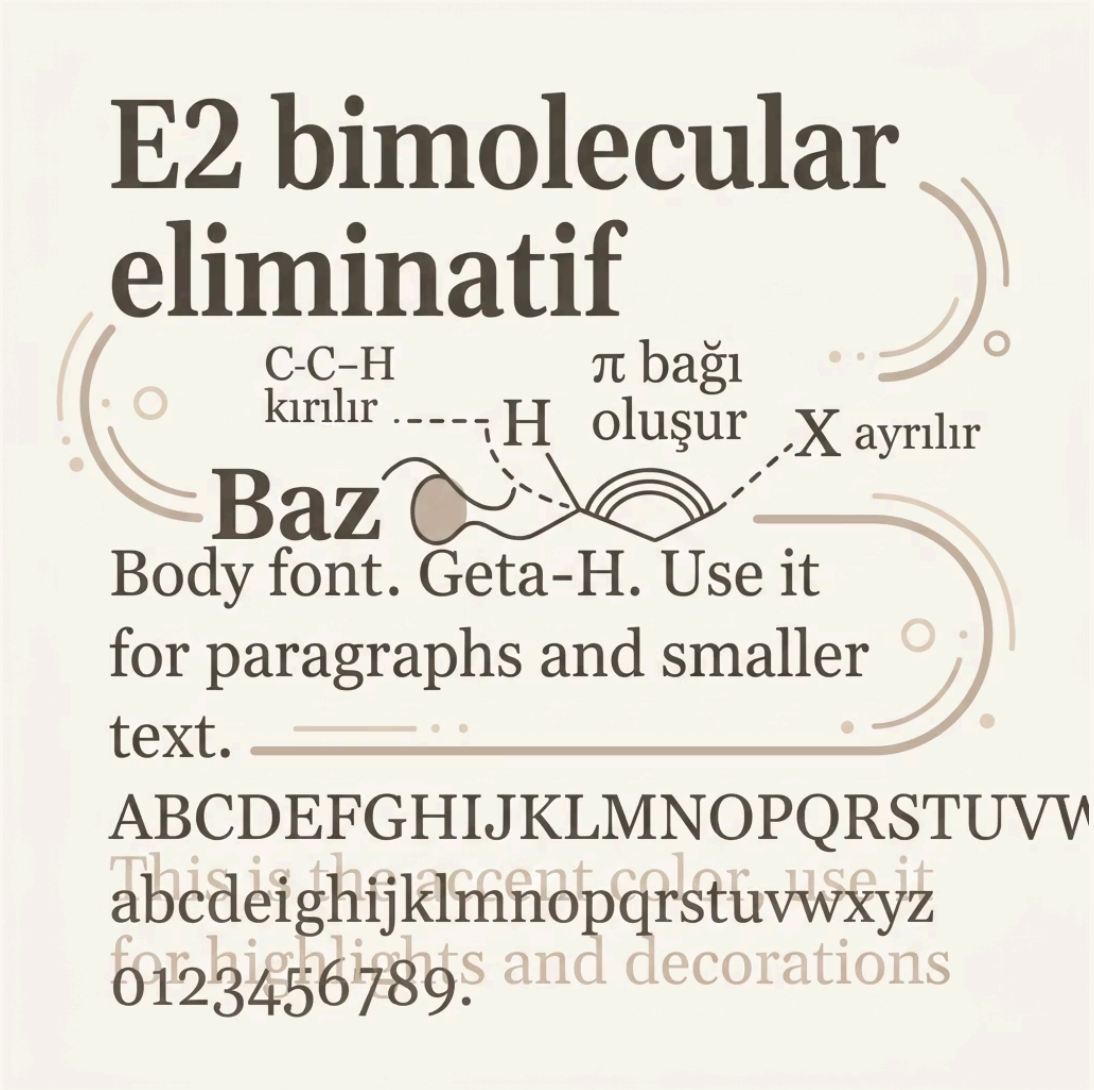
Halojen–Reaktivite İlişkisi

Bağ enerjisi ve uzunluğu, halojenin ayrılma yeteneğini doğrudan belirler.

Halojen	Bağ Enerjisi (kcal/mol)	Bağ Uzunluğu (Å)	Ayrılma Yeteneği
Flor (F)	115	1.39	Çok zayıf
Klor (Cl)	84	1.78	İyi
Brom (Br)	72	1.93	Çok iyi
İyot (I)	58	2.14	Mükemmel

Bağ enerjisi düştükçe ve bağ uzunluğu arttıkça ayrılma eğilimi artar; iyot gibi büyük ve yüksek polarizabiliteli atomlar geçiş halinde yükü daha etkin dağıtır.

E2 Mekanizması: Tek Basamaklı Konserte Süreç

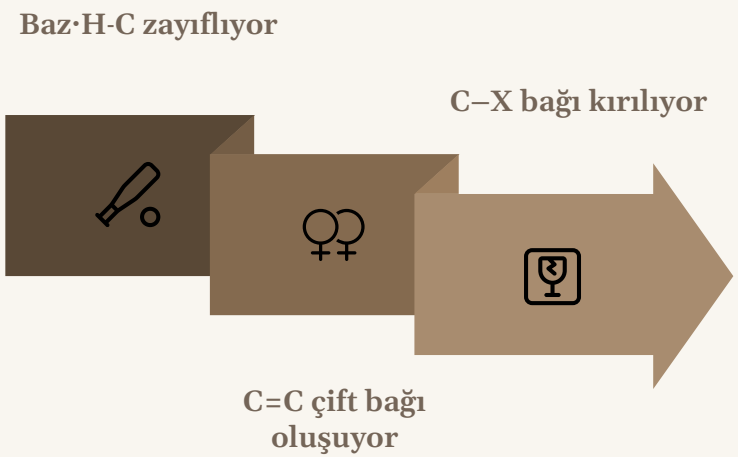


Bimoleküler Eliminasyon (E2), tepkime hızının hem substrat hem baz derişimine bağlı olduğu, tek basamaklı (konserte) bir mekanizmadır.

Hız = k[substrat][baz]

Bağ kırılması ve bağ oluşumu eş zamanlı gerçekleştirilir; tam iyonlaşma olmaz. Güçlü bir baz (EtO−, t-BuO−) beta-hidrojenine yaklaştığında, C–H bağındaki elektronlar C–C bağı arasına yönlendirilir; aynı anda C–X bağındaki elektronlar halojen üzerinde toplanarak ayrılma başlatılır.

E2′de Geçiş Hali Yapısı



Konserte mekanizmada tam bir ara ürün oluşturulmaz; bunun yerine bağların kısmen kırıldığı ve kısmen oluştuğu yüksek enerjili bir **geçiş hali** yapısı meydana getirilir.

01

Yaklaşma

Baz, beta-hidrojene yaklaşır.

02

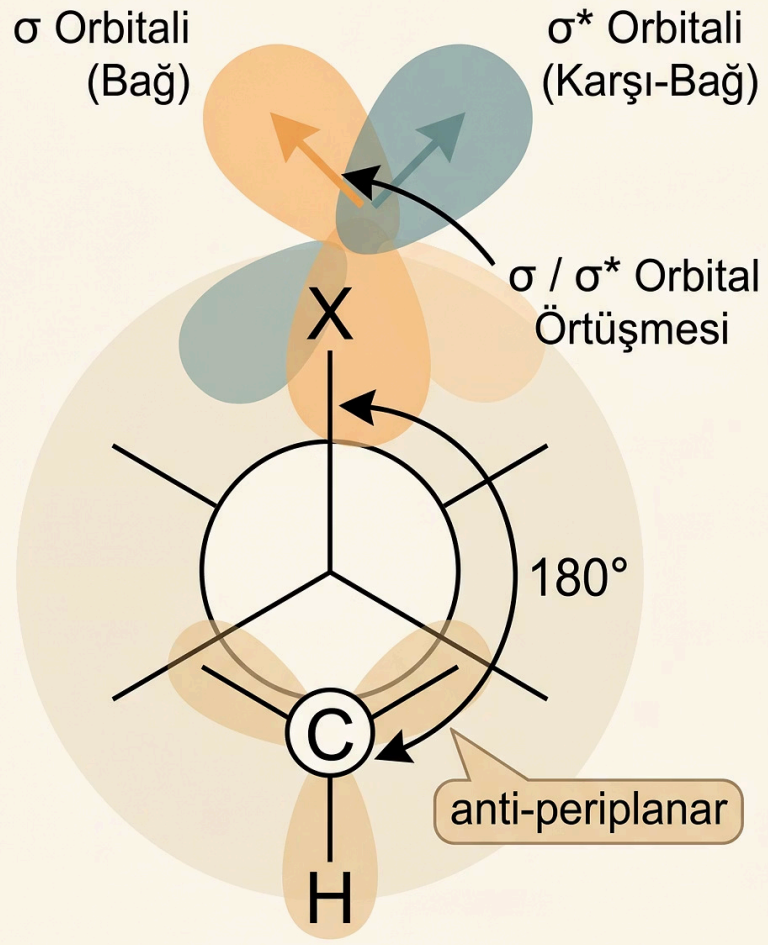
Eş Zamanlı Değişim

C–H···Baz, C–C ve C–X bağları eş zamanlı değişime uğratılır.

03

Tamamlanma

Süreç tek bir koordineli harekette tamamlanır; bu nedenle mekanizma "konserte" olarak tanımlanır.



H–C–C–X Dihedral Açısı:180°

Anti-periplanar Konformasyon

Anti-Periplanar Geometri: Zorunlu Moleküler Kilit

E2 tepkimesinin gerçekleşebilmesi için H–C–C–X dihedral açısının tam 180 derece olması fiziksel bir zorunluluktur.

Orbital Örtüşmesi

Bu geometride, C–H bağının σ orbitalleri ile C–X bağının σ* (karşı-bağ) orbitalleri paralel hale getirilerek örtüşme (overlap) sağlanır.

Elektron Akışı

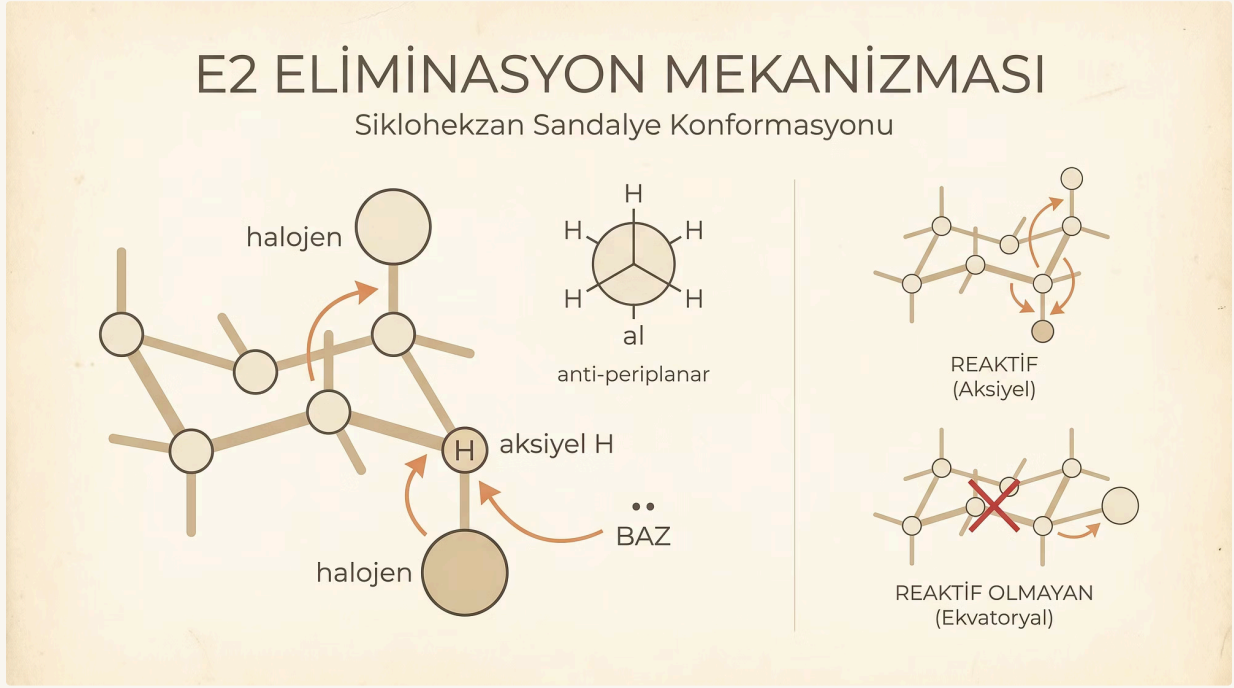
Elektron akışı (delokalizasyon) bu örtüşme sayesinde maksimize edilir ve geçiş hali enerjisi düşürülür.

Geometrik Zorunluluk

Açı sağlanamazsa tepkime ya gerçekleşmez ya da çok daha yüksek enerji gerektirir.

> Bu zorunluluk, atomların rastgele konumlanmasının tepkime için yeterli olmadığını; hassas bir geometrik şablona uyulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anti-Periplanarite ve Sikloheksan Türevleri

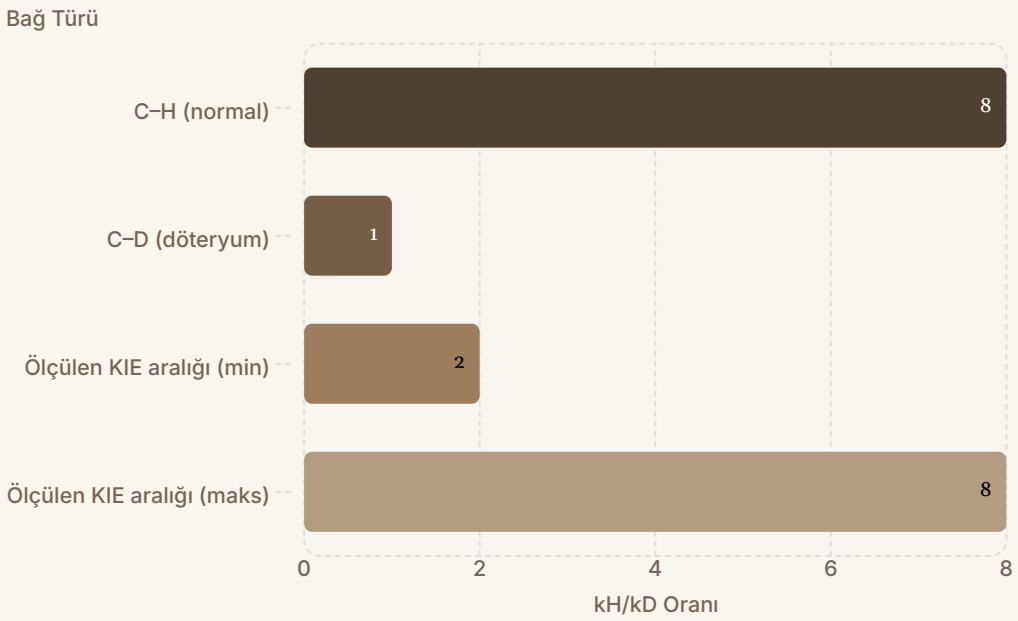


Rijit halkalı yapılarda anti-periplanar geometrinin sağlanması özel bir koşula bağlanmıştır.

> ⚠ Sikloheksan türevlerinde E2 eliminasyonunun gerçekleştirilebilmesi için hem hidrojenin hem de ayrılan grubun **aksiyal** konumda ve birbirine **trans** (diaksiyal) olması gerekir.

Bu kısıt, halka konformasyonunun eliminasyon üzerindeki belirleyici etkisini somutlaştırır. Diaksiyal düzenleme sağlanamayan konformerlerde tepkime engellenir.

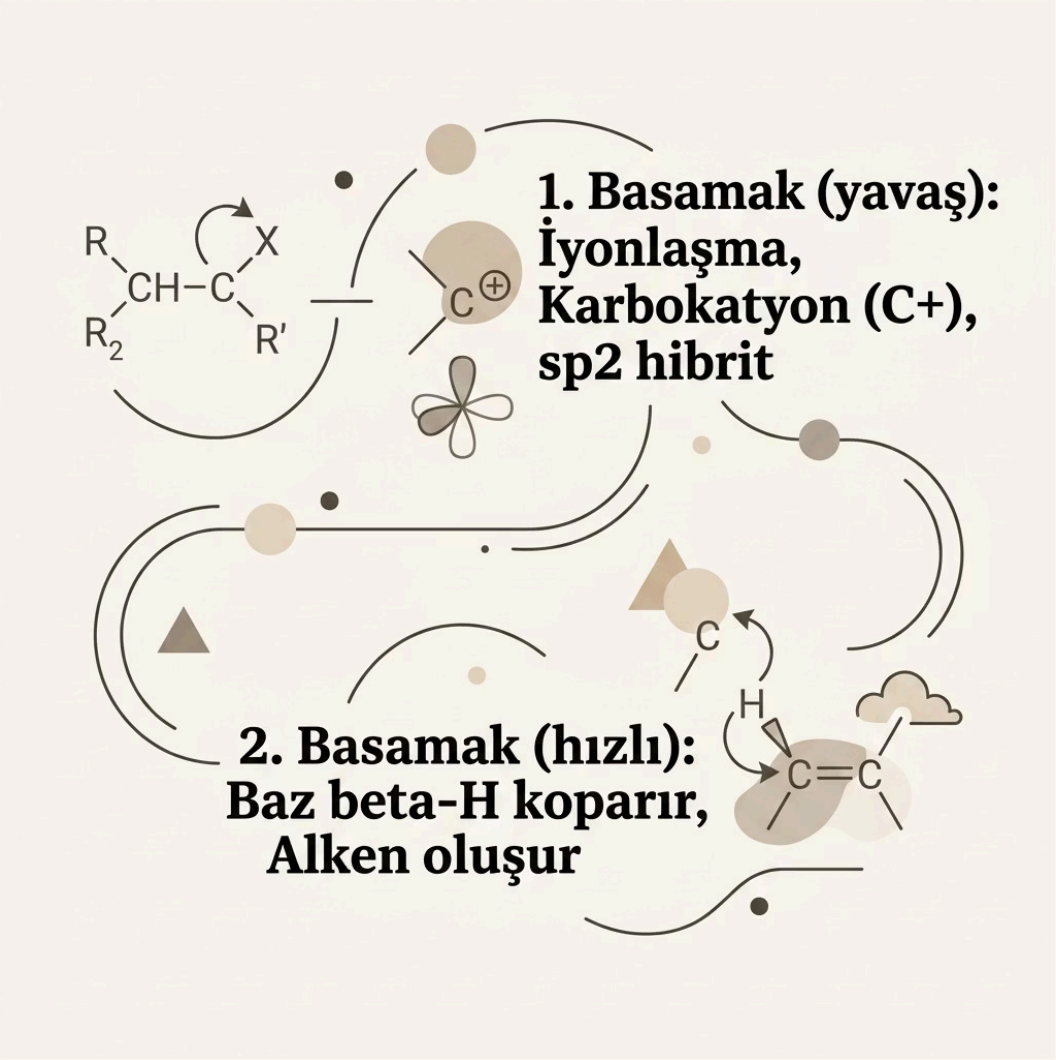
Kinetik İzotop Etkisi (KIE) ile E2′nin Doğrulanması



E2 mekanizmasının tek basamaklı yapısı, döteryum izotop etkisi deneyleriyle kanıtlanmıştır.

- C–D (karbon-döteryum) bağı, daha düşük sıfır nokta enerjisi (zero-point energy) nedeniyle daha zor kırılır
- E2 tepkimelerinde ölçülen kH / kD oranı 2 ila 8 arasında bulunmuştur
- Bu değer, C–H bağının koparılmasının hız belirleyici adımın bir parçası olduğunu doğrular

E1 Mekanizması: İyonlaşma ve Karbokatyon Ara Ürünü



Unimoleküler Eliminasyon (E1), hızın yalnızca alkil haljenür derişimine bağlı olduğu (Hız = k[substrat]), iki basamaklı bir süreçtir.

Genellikle zayıf baz ortamında, polar çözücülerde ve tersiyer alkil haljenürlerde gözlenir.

01

1. Basamak (yavaş)

C–X bağı heterolitik olarak kırılır; halojen bağ elektronlarını alarak ayrılır; geride sp^2 hibritleşmiş, düzlem üçgen geometrili bir karbokatyon kalır.

02

2. Basamak (hızlı)

Ortamdaki zayıf baz (genellikle çözücü molekülü) beta-protonunu koparır ve C–C çift bağı oluşturulur.

E1′de Karbokatyon Düzenlenmeleri

E1 tepkimelerinde oluşan karbokatyon ara ürünü, daha kararlı bir yapıya ulaşmak amacıyla yeniden düzenlemeye (rearrangement) uğrayabilir.

Hidrür / Metil Göçü

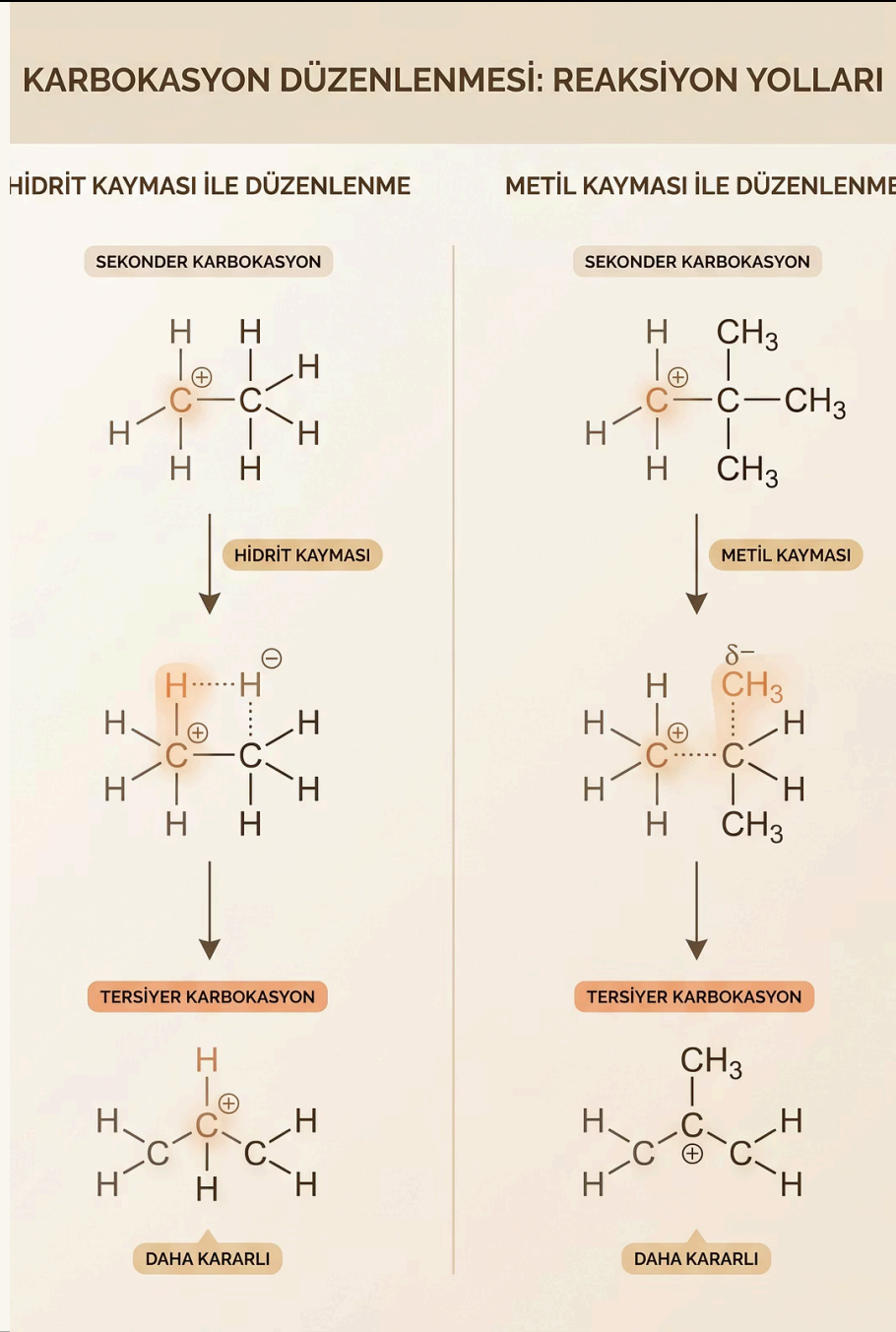
Birincil veya ikincil karbokatyonlardan komşu karbonlardan hidrür (H:−) veya metil (CH3:−) göçüyle daha kararlı tersiyer karbokatyonlar oluşturulur.

Hiperkonjugasyon

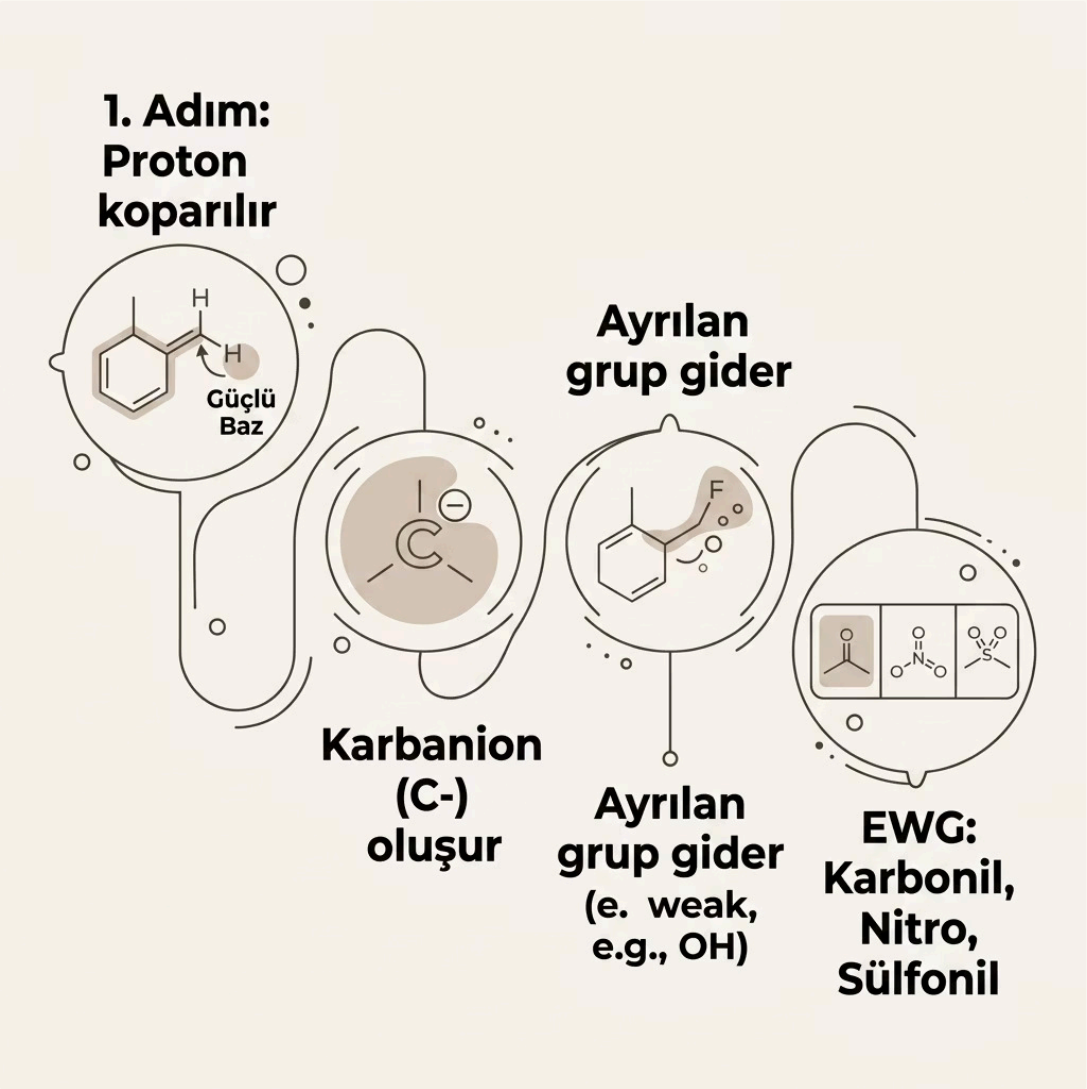
Karbokatyonların kararlılığı, komşu alkil gruplarının sigma bağlarındaki elektronları boş p-orbitaline doğru itmesiyle (hiperkonjugasyon) sağlanır.

Beklenmeyen Ürünler

Bu düzenlenme, beklenmeyen iskelet yapısına sahip alkenlerin ürün olarak ortaya çıkmasına yol açar.



E1cB Mekanizması: Anyonik Ara Ürün



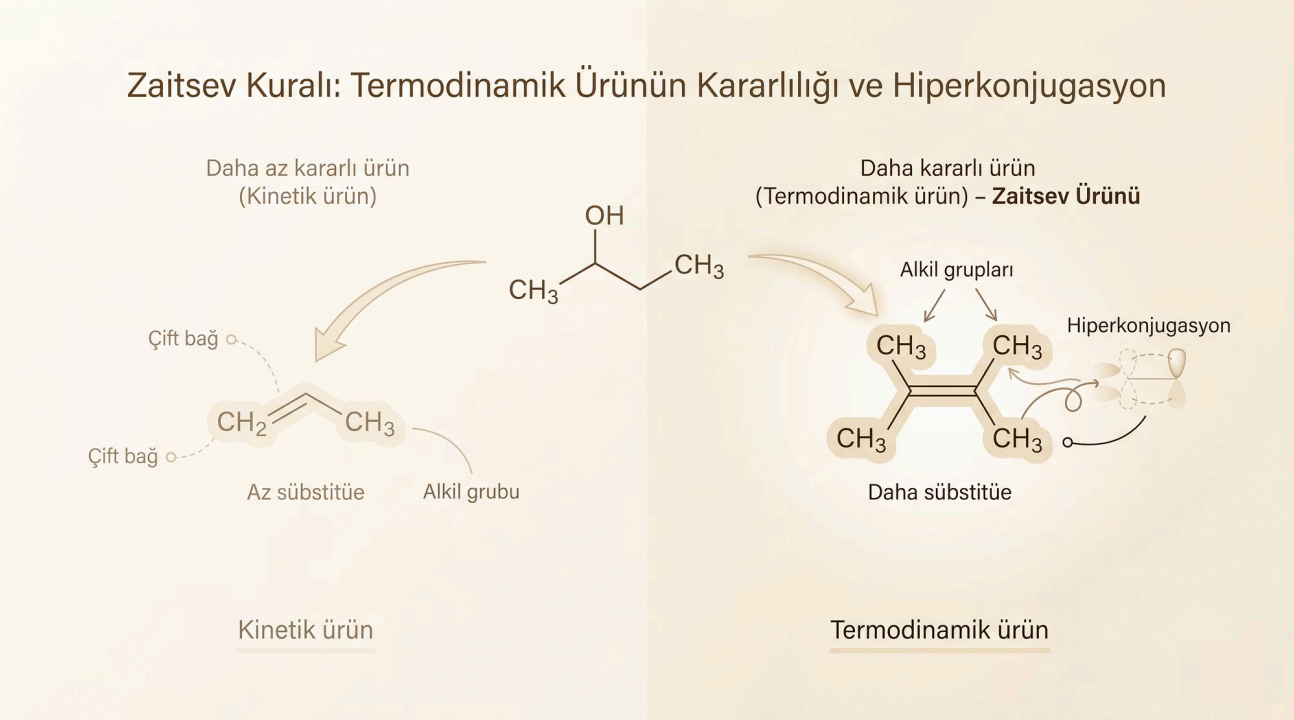
E1cB (Elimination Unimolecular conjugate Base), önce protonun koparıldığı ve karbanion (C−) ara ürününün oluşturulduğu iki basamaklı bir mekanizmadır.

- Ayrılan grubun zayıf olduğu (−F, −OH) ancak beta-hidrojenin asiditesinin elektron çekici gruplar (karbonil, nitro, sülfonil) tarafından artırıldığı durumlarda işletilir
- Biyolojik sistemlerde, özellikle yağ asidi biyosentezinde ve yıkımında hayati roller üstlenir
- Enzimlerin aktif bölgeleri, karbanion ara ürününü stabilize edecek şekilde özelleşmiş amino asit yan zincirleri içerecek biçimde tasarlanmıştır

Üç Mekanizmanın Karşılaştırmalı Özeti

Özellik	E2	E1	E1cB
Hız yasası	k[S][B]	k[S]	k (genel)
Basamak sayısı	1 (konserte)	2	2
Ara ürün	Yok	Karbokatyon (C+)	Karbanion (C−)
Stereokimya	Anti-periplanar zorunlu	Genellikle karışık	Değişken
Baz isteği	Güçlü baz	Zayıf baz / çözücü	Genellikle güçlü baz
Ayrılan grup	İyi gerekir	Mükemmel gerekir	Kötü grupla da olur
Yapısal tercih	3° > 2° > 1°	3° > 2°	EWG içeren yapılar

Regioselektivite: Zaitsev Kuralı

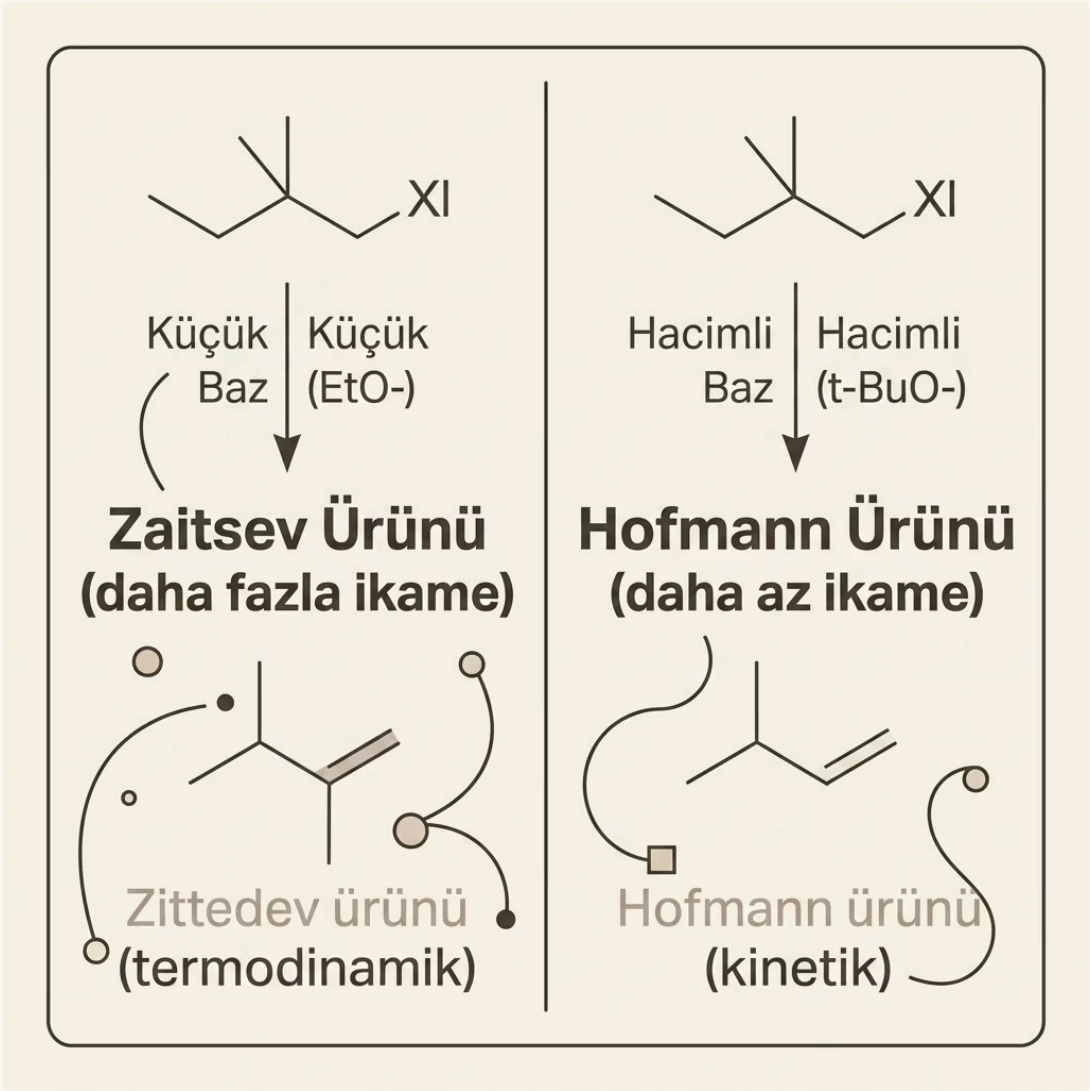


Birden fazla beta-hidrojenin bulunması durumunda ürün dağılımı, termodinamik ve kinetik kontrol çerçevesinde belirlenir.

Zaitsev Kuralı: Termodinamik kontrol altında, çift bağ karbonlarında daha fazla alkil grubu bulunan (daha kararlı) alken ana ürün olarak oluşturulur.

- Alkil grupları, hiperkonjugasyon yoluyla çift bağa elektron yoğunluğu sağlayarak yapıyı stabilize eder
- Küçük ve güçlü bazlarla (EtO−) çalışıldığında Zaitsev ürünü baskın hale getirilir

Regioselektivite: Hofmann Kuralı

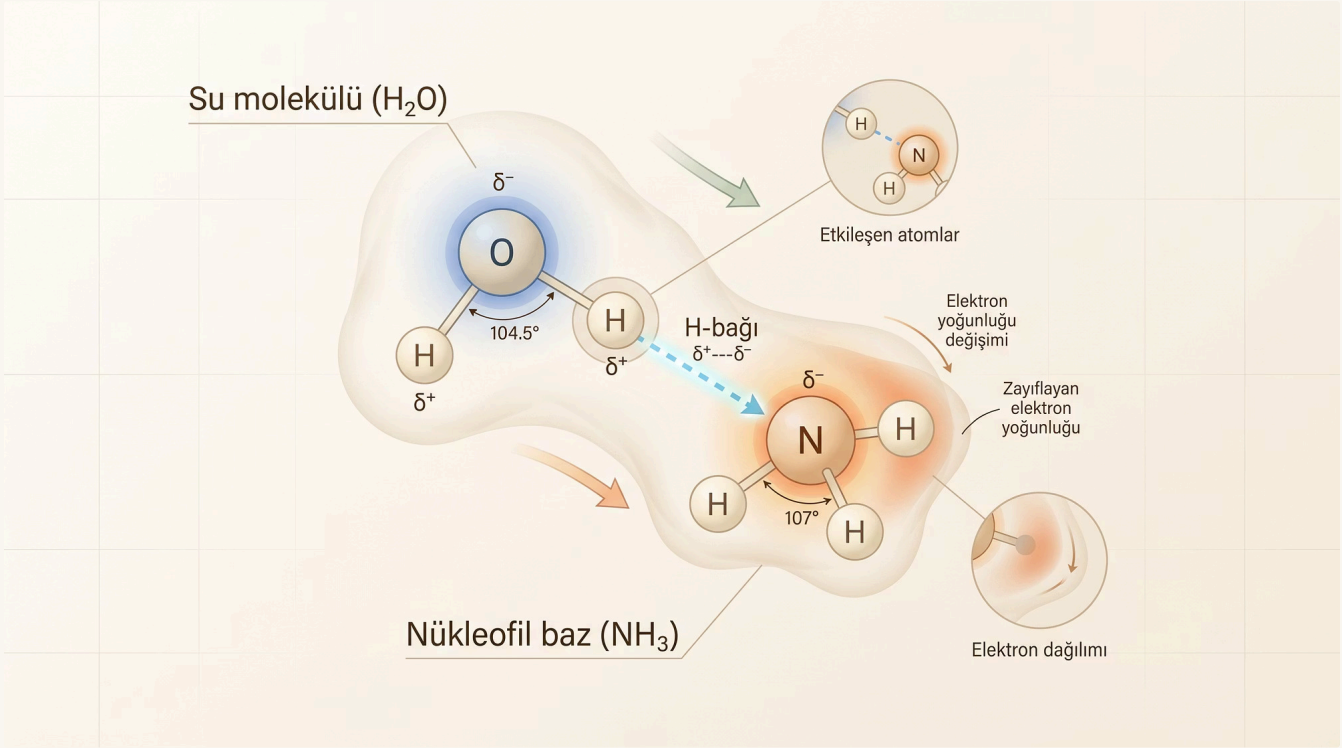


Hofmann Kuralı: Sterik engelin yüksek olduğu koşullarda kinetik kontrol devreye girer.

- Hacimli baz (t-BuO−) kullanıldığında, bazın kolay erişebildiği terminal (uç) hidrojenler koparılır
- Daha az ikame edilmiş alken (Hofmann ürünü) kinetik olarak daha hızlı oluşturulduğu için baskın hale gelir
- Aynı substrat, kullanılan bazın hacmine göre farklı ürünlere yönlendirilebilir

> Moleküllerin "tercih" ettiği değil; fiziksel yasalar ve koşullar gereği belirli bir yola "akıtıldığı" gözlemlenmektedir.

Mikrosolvasyon: Çözücünün Moleküler Yönlendirici Rolü



2020–2024 yılları arasında yayınlanan araştırmalar, çözücü moleküllerinin toplu bir ortam olarak değil, tekil moleküler etkileşimler üzerinden tepkimeyi yönlendirdiğini ortaya koymuştur.

Tek Su Molekülünün Etkisi

Nükleofile bağlanan **tek bir su molekülü** bile, hidrojen bağları aracılığıyla onun elektron yoğunluğunu çekerek bazikliğini ve nükleofilliğini zayıflatır.

E2 Bariyerinin Yükselmesi

E2 tepkimesi geçiş halinde daha fazla moleküler bükülme (distortion energy) gerektirir; solvasyon derecesi arttıkça bu bariyer yükselir.

SN2′ye Yönlenme

Solvatize bazın E2 bariyerini aşması güçleşince sistem, daha az enerji gerektiren SN2 yoluna yönlendirilir.

Halojen Bağı ile Güdümlü E2/SN2 Seçimi

Precision Chemistry ve JACS (2023) kaynaklı çalışmalar, iyot atomunun gelen bazı aktif biçimde yönlendirdiğini göstermiştir.

EtI vs EtCl Karşılaştırması

Etil iyodür (EtI) ile etil klorür (EtCl)'ün florür (F−) ile gaz fazı tepkimeleri karşılaştırıldığında, iyotlu bileşiğin E2'ye çok daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir.

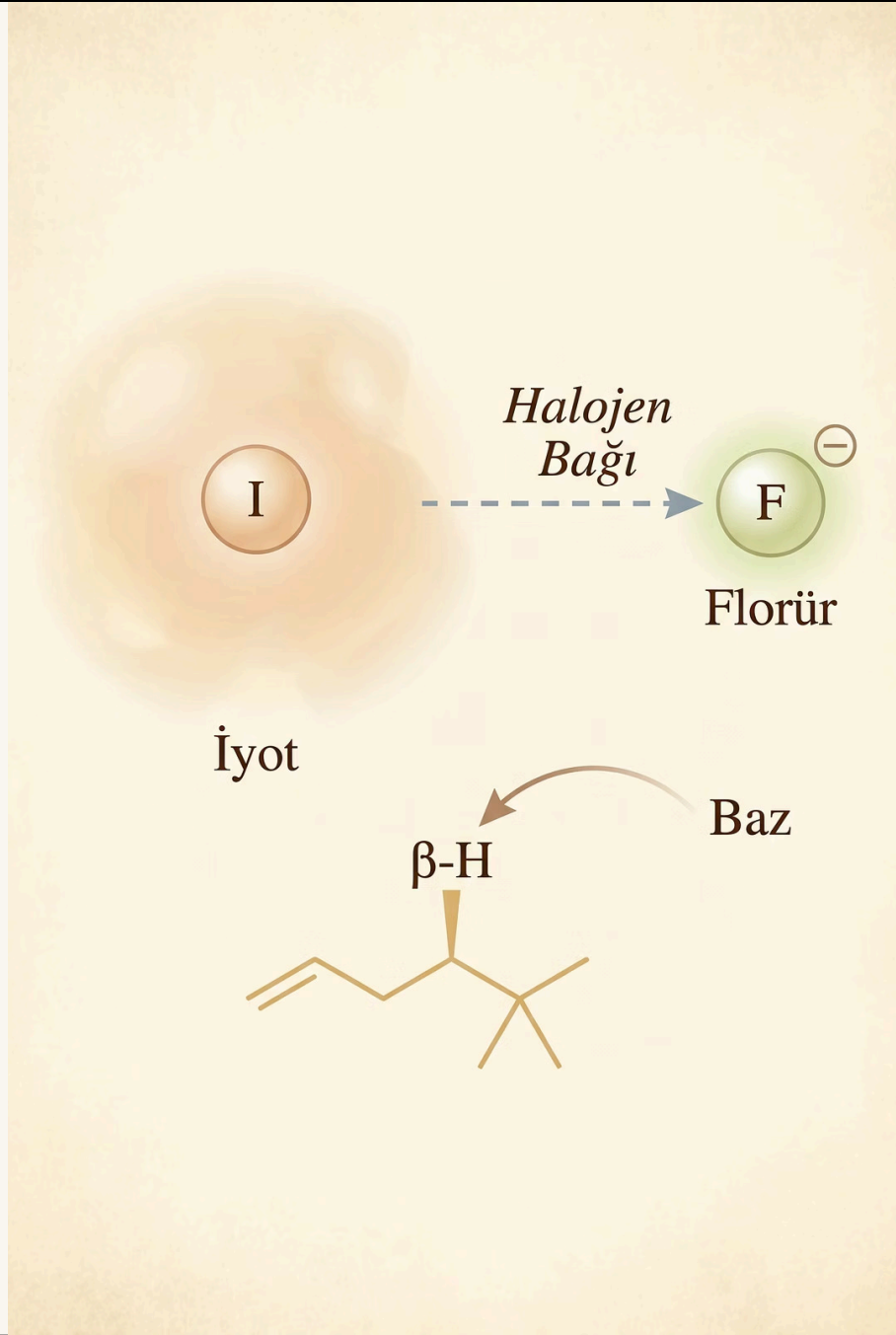
Halojen Bağı Kanalı

İyot atomunun büyük elektron bulutu, yaklaşan F− ile geçici bir **halojen bağı** kurar; bu bağ, bazı doğrudan beta-hidrojenine yönlendiren bir "ön giriş kanalı" oluşturur.

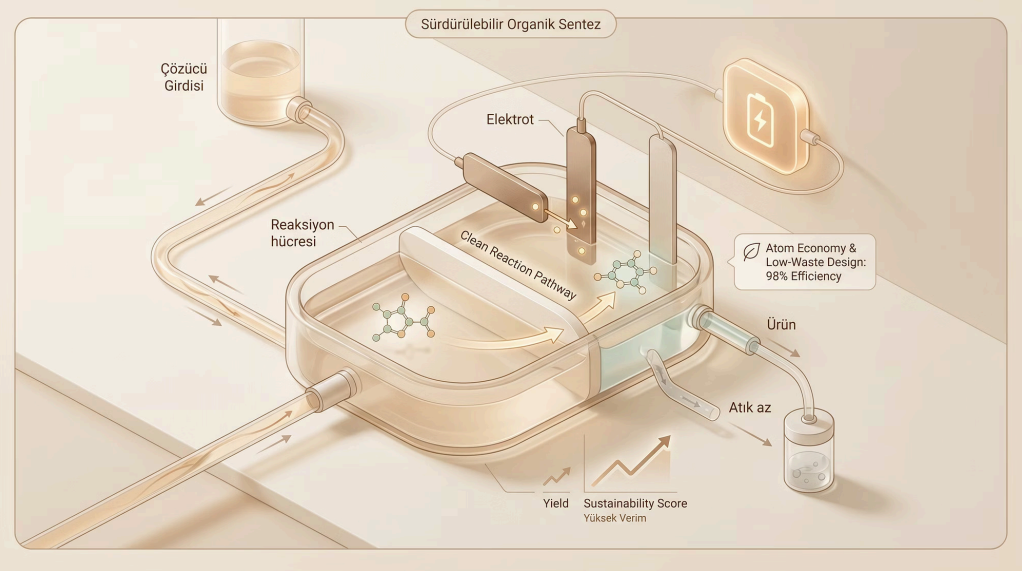
Steering Etkisi

Bu **steering etkisi**, çarpışma parametrelerini değiştirerek doğrudan sıyırma mekanizmasını aktive eder ve E2 ürününü artırır.

> Atomik düzeydeki kuvvetlerin, tepkimeyi rastgele değil; tanımlanmış rehberlik mekanizmalarıyla yürüttüğü görülmektedir.



Yeşil Kimya: Elektroindüklü Eliminasyon ve Atıksız Dönüşümler



2024–2025 yılları arasında öne çıkan çalışmalar, eliminasyon tepkimelerinde sürdürülebilirliği artıran yaklaşımlar sunmaktadır.

Elektro-İndüklü Eliminasyon

Toksik bazlar ve metal katalizörler yerine elektrik akımı kullanılarak radikal-polar geçiş (radical-polar crossover) mekanizmaları devreye sokulmuş; yan ürün oluşumu minimize edilmiştir.

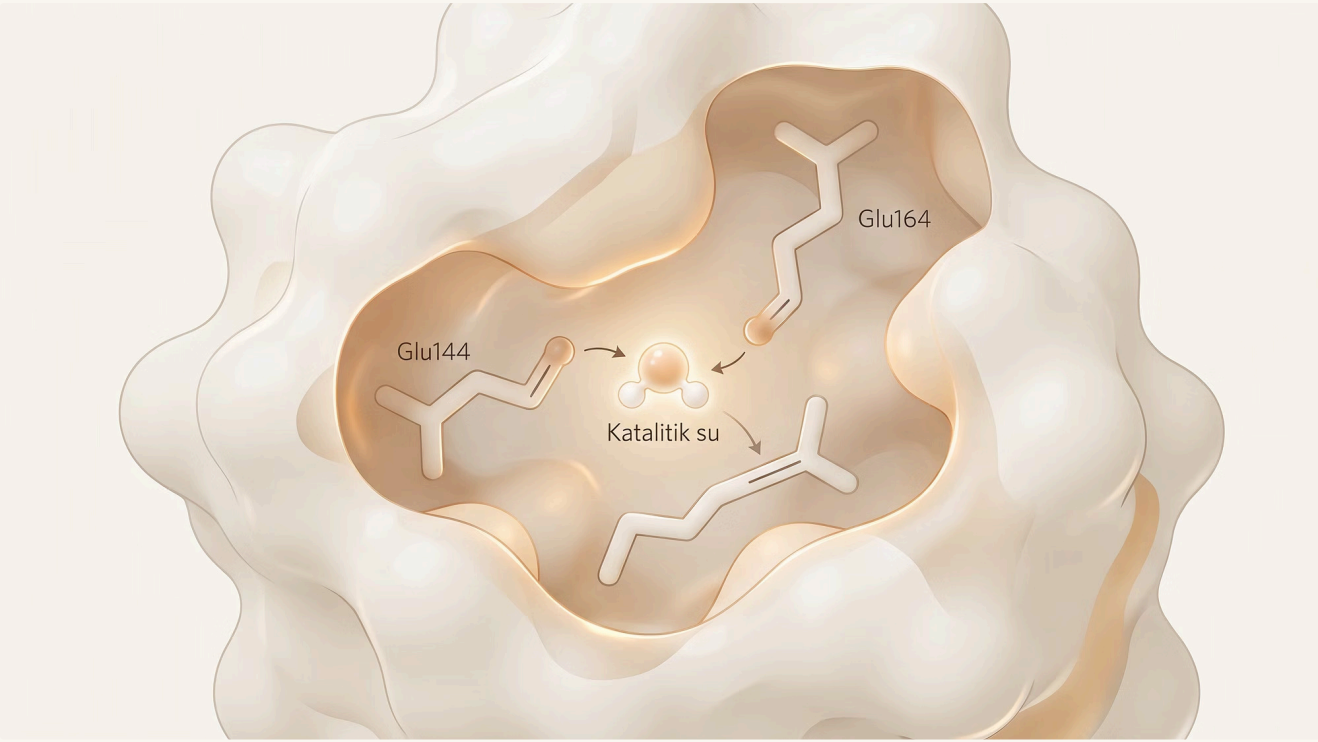
Fosfonat Aracılı Dönüşümler

Alkollerin alkil haljenürlere ve ardından alkenlere dönüştürülmesinde işlem basamakları azaltılmış, atom ekonomisi artırılmıştır.

İsrafsızlık Prensibi

Bu yöntemler, moleküler dönüşümlerin "israfsızlık" prensibiyle uyumlu hale getirilmesine yönelik çabaların ürünüdür.

Enzimatik Eliminasyon I: Enoyl-CoA Hidrataz



Biyolojik sistemlerdeki eliminasyon tepkimeleri, laboratuvar koşullarında ulaşılamayan hız ve stereospesifiklikle gerçekleştirilir.

Yağ asidi β-oksidasyonunda görevli **Enoyl-CoA Hidrataz**, su molekülünün çift bağa eklenmesi veya çıkarılması işlemini yönetir.

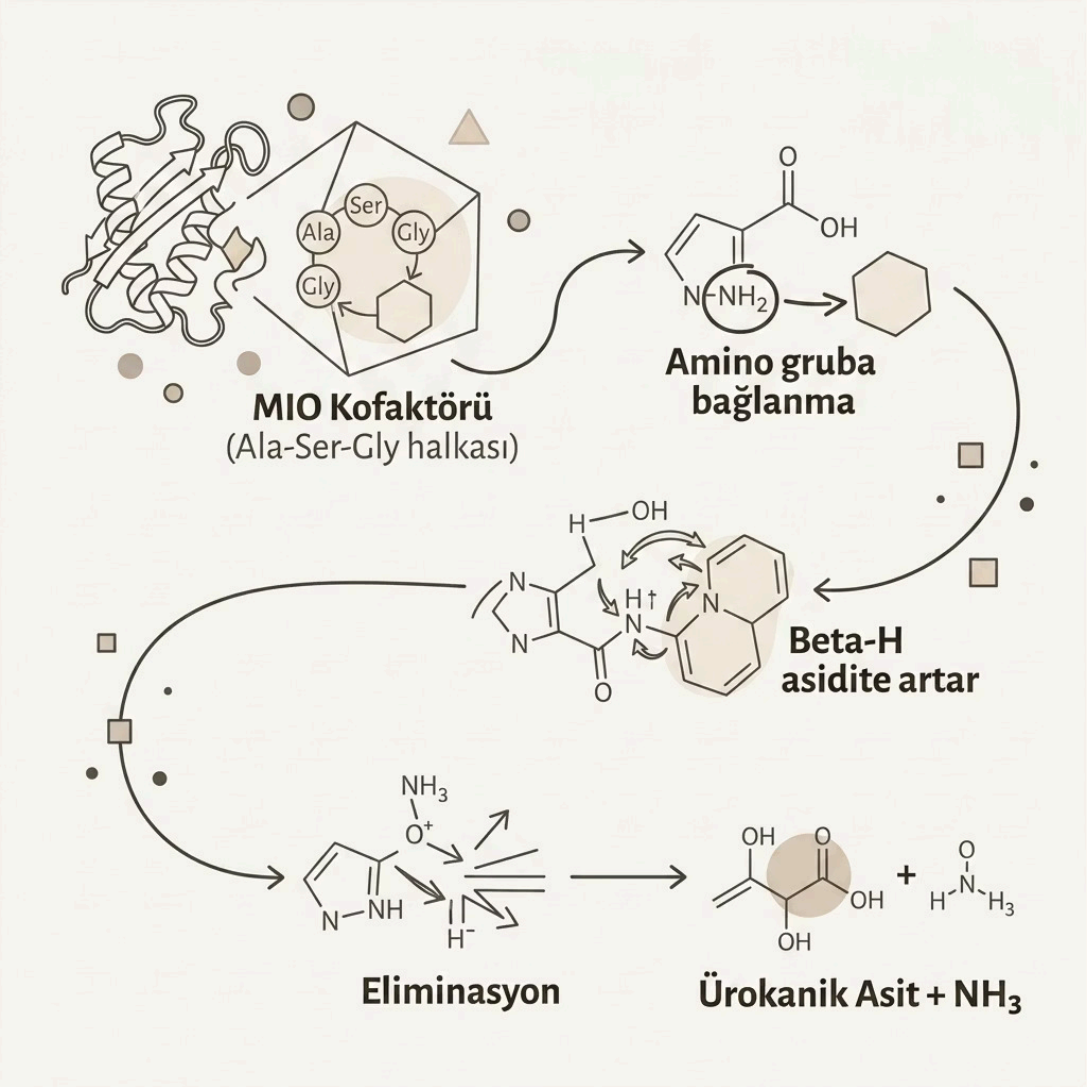
Kristal Yapı (2.3 Å)

Aktif bölgedeki Glu144 ve Glu164 amino asitlerinin katalitik su molekülünü tepkime merkezine göre kusursuz bir açıda sabitlediği görülmüştür.

Kilitlenmiş Su Molekülü

Bu "kilitlenmiş" su molekülü, tepkimenin tek bir yönde ve hatasız ilerlemesini sağlar.

Enzimatik Eliminasyon II: Histidin Amonyak-Liyaz (HAL)



HAL, histidinin ürokanik aside dönüşümünü (amonyak eliminasyonu) sağlayan, kendine özgü bir kofaktörle donatılmış enzimdir.

- Proteinin kendi yapısındaki Ala-Ser-Gly dizisinin halkalaşmasıyla **MIO (4-metiliden-imidazol-5-on)** kofaktörü oluşturulur
- Bu elektrofilik kofaktör, histidinin amino grubuna bağlanarak elektronları çeker ve beta-hidrojeninin asiditesini artırarak eliminasyonu mümkün kılar
- Proteinin kendini modifiye ederek işlevsel bir katalitik yapı inşa etmesi, post-translasyonel modifikasyonun çarpıcı bir örneğini oluşturur

Biyolojik Eliminasyon Örnekleri: Karşılaştırmalı Tablo

Enzim / Süreç	Reaksiyon Tipi	Kofaktör / Mekanizma	Biyolojik İşlev
Enoyl-CoA Hidrataz	Hidrasyon / Dehidrasyon	Glu144 / Glu164 katalizi	Yağ asidi β-oksidasyonu
Histidin Amonyak-Liyaz	Amonyak eliminasyonu	MIO (Ala-Ser-Gly halkası)	Histidin yıkımı, ürokanat sentezi
ACC Oksidaz	Oksidatif eliminasyon	Askorbat, Fe^{2+}, O_2	Etilen hormonu sentezi
Dehidrokinat Dehidrataz	Su eliminasyonu (dehidrasyon)	Schiff bazı (Lisin)	Aromatik amino asit sentezi

Hammadde ve Sanat Eseri: Etilen Hormonunun İnşası

Eliminasyon tepkimeleri, bir molekülden rastgele parça koparmak değil; onu belirli bir işlev için "yontmak" ve "şekillendirmek" anlamına gelir.

Hammadde: Metiyonin

Karbon, hidrojen, kükürt atomlarından oluşan; kendi başına "meyve olgunlaştırma" veya "sinyal iletme" bilgisine sahip olmayan moleküler yapıdır.

Sanat Eseri: Etilen (C_2H_4)

ACC sentaz ve ACC oksidaz enzimleri aracılığıyla gerçekleştirilen eliminasyon işlemleri sonucunda ortaya çıkan etilen; tohum çimlenmesinden meyve olgunlaşmasına, yaprak dökümünden stres yanıtına kadar sayısız hayati işlevi başlatır.

Yang Döngüsü: Sıfır İsraf

Açığa çıkan yan ürünler (MTA), Yang Döngüsü ile geri kazandırılır; sistemde israf sıfırlanır.

Dilin Tuzakları: Antropomorfik Anlatımın Eleştirisi

Kimya literatüründe "nükleofil saldırır", "baz protonu koparmak ister", "en kararlı yapı tercih edilir" gibi ifadeler yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Yanıltıcı Fail Kimliği

Bu ifadeler, şuursuz ve iradesiz taneciklere fail kimliği yükler; gerçekte gözlemlenen, Coulomb kuvveti ve termodinamik potansiyeller gereği gerçekleşen bir yönelme/çekilmedir.

"Tercih" Kavramının Yanılsaması

"Tercih" kavramı da yanıltıcıdır: sistem, fiziksel yasalar gereği en düşük enerji seviyesine doğru akıtılır; bu akış, suyun yerçekimiyle aşağı akması gibi molekülün seçimi değil, tabi olduğu kanunun sonucudur.

Doğru Anlatım

Doğru anlatım; "proton koparıldı", "bağ oluşturuldu", "yönlendirildi" gibi edilgen ve betimleyici bir dili esas alır.

Moleküler Nizamın Felsefi Boyutu

E2′deki anti-periplanar zorunluluğu, halojen bağının yönlendirici etkisi ve enzimlerin atomik hassasiyeti; maddenin başıboş bırakılmadığını, her hareketinin belirli kuvvetler ve yasalar aracılığıyla sevk ve idare edildiğini ortaya koyar.

Geometrik Şablon

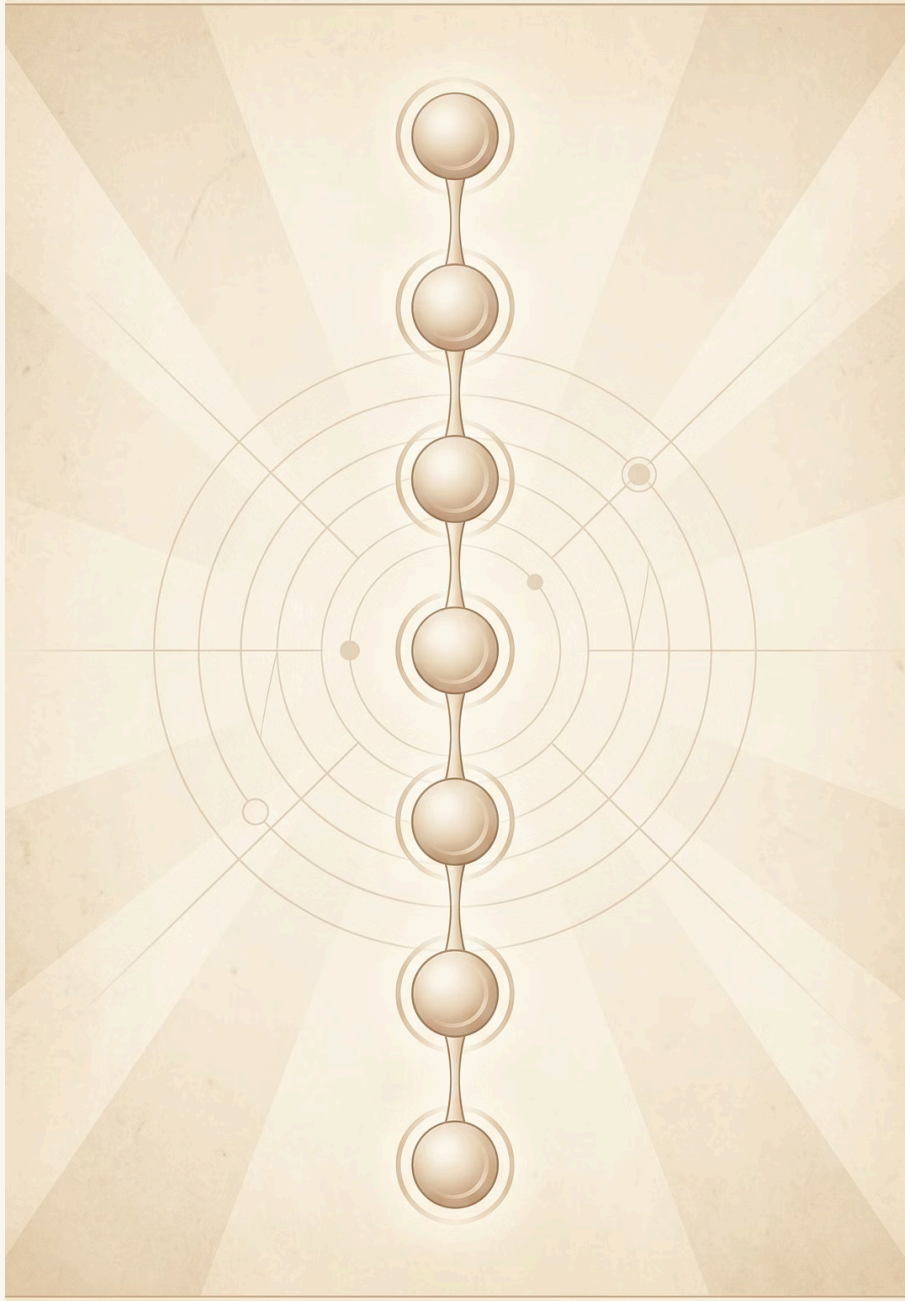
Bir tepkimenin başlayabilmesi için atomların tam 180 derecelik bir dihedral açıda hizalanması; tesadüfi çarpışmaların değil, hassas bir geometrik şablonun varlığını gösterir.

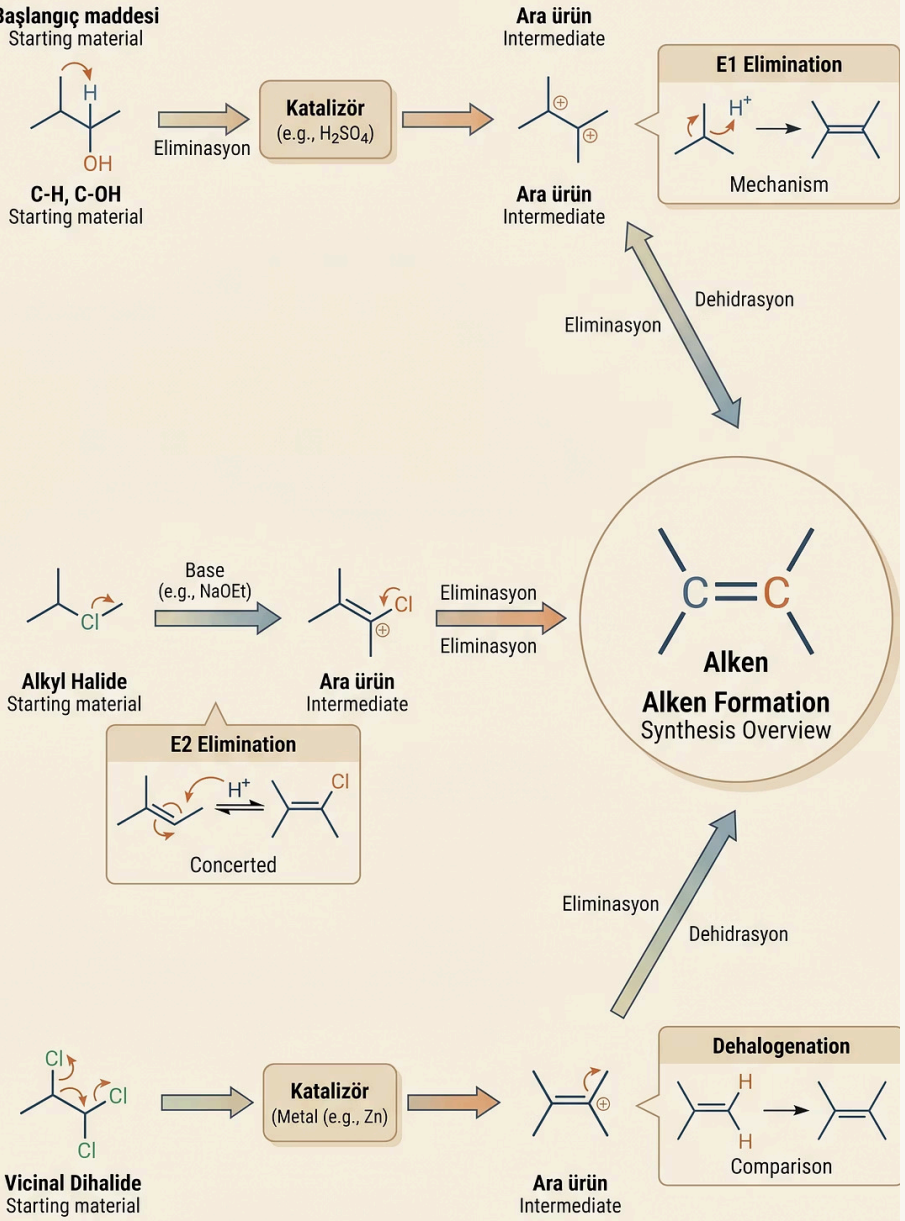
Enzimatik Kusursuzluk

Enzimlerin aktif bölgelerindeki her amino asit konumunun tepkime geometrisini kusursuz biçimde sabitlediği görülmektedir.

Tasarım ve Sevk

Şuursuz atomların bu muazzam nizamı kendiliğinden kurması mümkün değildir; gözlemlenen düzen, ilim, irade ve kudret sahibi bir Yaratıcı′nın tasarım ve sevkini zorunlu kılmaktadır.





Genel Sentez ve Özet

Eliminasyon mekanizmaları; E2′nin anti-periplanar geometrisinden E1′in karbokatyon kimyasına, E1cB′nin anyonik ara ürününden enzimatik hassasiyete uzanan geniş bir nizamın parçalarıdır.

E2

Konserte, geometrik kilit zorunlu, güçlü baz gerektirir; KIE ile doğrulanmıştır.

E1

Basamaklı, karbokatyon üzerinden ilerler, düzenlenme riski taşır.

E1cB

Anyonik ara ürünlü, biyolojik sistemlerde kritik rol üstlenir.

Regioselektivite (Zaitsev / Hofmann), mikrosolvasyon ve halojen bağı yönlendirmesi; her tepkimenin kör rastlantılarla değil, ince ayarlı fiziksel yasalar ve tasarlanmış kuvvet alanlarıyla işletildiğini kanıtlamaktadır. Etilen sentezinden enzimlerin kendi kendini modifiye etmesine kadar gözlemlenen tüm süreçler, hammaddenin bir amaç doğrultusunda işlendiğine işaret eder.